

Агонистерге суррогаттық скрининг

Рецепторларды белсендіруге арналған суррогаттық экран барлық мінез -құлықты тудыратын молекулаларды дәл анықтауы керек. Алайда, егер тиімділік кепілдік болса және оны бөлуге болады, онда суррогаттық скрининг тек кейбіреулеріне әсер ететін фармакологиялық қалаған молекулалардың болмауы мүмкін.

GPCR мінез -құлқы, бірақ басқалары емес. 2a суретте сызықтық тиімділігі бар молекулаларды анықтайтын рецепторлық эндоцитозға арналған экран бейнеленген (2-ші жиынтық), сонымен қатар агонизмге арналған суррогаттық экранда жоқ молекулаларды анықтайды. Керісінше, суррогат агонисті экранда 1-ші жиынтығын анықтай алмайды. Лигандтардағы текстураны әр түрлі талдаулары бар күрделі кітапханаларды тестілеу арқылы алуға болады. 2b суретте көрсетілген мысалда үш түрлі талдаудың жеті түрлі лиганд түрлерін анықтау мүмкіндігі бар.

Суррогаттың скринингтік талдаулары да пайдалы болуы мүмкін. GPCR функциясын зерттеуге көзқарас-бұл жүйелік энергия деңгейлерінің өзгеруіне жауап ретінде қабылданатын әр түрлі конформациялық күйлерді қарастыру, олар «конформациялық ансамбльдер» деп аталады және олардың ішінде әр түрлі физиологиялық функцияларға (мысалы, G-ақуызына) жауап беретін конформациялар бар. белсендіру, интернализация және т. Егер лиганд осы ансамбльдердің кез келгеніне селективті жақындыққа ие болса, онда ол осы конформацияларды тұрақтандырады және толық жүйені сол күйден көбірек шығаруға итермелейді. Лигандты байланыстыру процесін белсенді процесс ретінде қарастырған жөн - лиганд рецепторлардың сәйкестігінің жиынтығына қосылса, ол оларды бірегей ансамбльге біріктіреді. Лиганд әсерінен рецепторлардың түзілуінің өзгеруін анықтауға қабілетті кез келген әдіс потенциалды эксплуатациялық емдік белсенділікті анықтауға қабілетті. Мысалы, FLUORESCENCE RESONANCE ENERGY TRANSFER (FRET;) және BIOLUMINESCENCE RESONANCE ENERGY TRANSFER (BRET) рецепторлардың конформациясындағы лиганд тудырған өзгерістерді анықтау үшін, сондай-ақ G-ақуыздың байланысын бақылау арқылы қолданылуы мүмкін. , мысалы. BRET. Әр түрлі лигандтардың рецептордың лиганд-селективті активті күйінің сәйкестігін анықтау үшін рецептордың әр түрлі G-ақуыздарымен белсенді күйдегі конформацияларының селективті байланысы қолданылады. Содан кейін бұл мүмкін емдік қасиеттері бар зерттеу үшін одан әрі зерттелуі мүмкін. Қорытындылай келе, аффинитеті бар барлық молекулалар рецепторлардың конформациясын өзгертеді, GPCR -ге аффинитеті бар кез -келген молекула әлеуетті бағаланбаған емдік ресурс деп санауға болады.

